

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1920-1921. — N° 272

---

Travail du Laboratoire de thérapeutique du Professeur PIC

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DE  
L'YOHIMBINE  
Son action sur le cœur et sur la pression

---

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 18 juillet 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

**Georges STIBIO**

Né à Marseille le 24 mars 1896.



LYON  
IMPRIMERIES REUNIES

33-35, Rue Rachais, 33-35

—  
1921



Contribution à l'Etude  
DE  
L'YOHIMBINE

Son action sur le cœur et sur la pression



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1920-1921. — N° 272

---

Travail du Laboratoire de thérapeutique du Professeur PIC

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DE  
L'YOHIMBINE  
Son action sur le cœur et sur la pression

---

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 18 juillet 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

**Georges STIBIO**

Né à Marseille le 24 mars 1896.



LYON  
IMPRIMERIES REUNIES

33-35, Rue Rachais, 33-35

—  
1921

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

|                          |                |
|--------------------------|----------------|
| Doyen honoraire. . . . . | M. HUGOUNENQ.  |
| Doyen . . . . .          | MM. J. LEPINE. |
| Assesseur . . . . .      | ROQUE.         |

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,  
LACASSAGNE, TESTUT.

## PROFESSEURS

|                                                            |    |                 |
|------------------------------------------------------------|----|-----------------|
| Cliniques médicales . . . . .                              | MM | TEISSIER.       |
| Cliniques chirurgicales. . . . .                           |    | ROQUE.          |
| Clinique obstétricale et Accouchements. . . . .            |    | BARD.           |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                         |    | TIXIER.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . .   |    | BERARD.         |
| Clinique neurologique et psychiatrique. . . . .            |    | X...            |
| Clinique des maladies des enfants . . . . .                |    | ROLLET.         |
| Clinique des maladies des femmes . . . . .                 |    | NICOLAS.        |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie. . . . .                 |    | LEPINE (J.).    |
| Clinique des maladies des voies urinaires. . . . .         |    | WEILL.          |
| Clinique chirurgicale des maladies des enfants . . . . .   |    | POLLOSSON(A.)   |
| Physique biologique, radiologie et physiothérapie. . . . . |    | LANNOIS.        |
| Chimie biologique. . . . .                                 |    | ROCHET.         |
| Chimie organique et Toxicologie. . . . .                   |    | NOVE-JOSSERAND. |
| Matière médicale et Botanique. . . . .                     |    | CLUZET.         |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale . . . . .     |    | HUGOUNENQ.      |
| Anatomie. . . . .                                          |    | MOREL.          |
| Anatomie générale et Histologie. . . . .                   |    | MOREAU.         |
| Physiologie. . . . .                                       |    | GUIART.         |
| Pathologie interne. . . . .                                |    | LATARGET.       |
| Pathologie et Thérapeutique générales. . . . .             |    | POLICART.       |
| Anatomie pathologique . . . . .                            |    | DOYON.          |
| Médecine opératoire. . . . .                               |    | COLLET.         |
| Médecine expérimentale et comparée. . . . .                |    | MOURIQUAND.     |
| Médecine légale. . . . .                                   |    | PAVIOT.         |
| Hygiène. . . . .                                           |    | VILLARD.        |
| Thérapeutique. . . . .                                     |    | ARLOING (F.).   |
| Pharmacologie . . . . .                                    |    | Etienne MARTIN  |
|                                                            |    | COURMONT (P.).  |
|                                                            |    | PIC.            |
|                                                            |    | FLORENCE (A.).  |

## PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

|                      |                                        |             |
|----------------------|----------------------------------------|-------------|
| Chargé d'un cours de | Pathologie externe . . . . .           | VALLAS.     |
| —                    | Propédeutique de gynécologie . . . . . | CONDAMIN.   |
| —                    | Chimie minérale. . . . .               | BARRAL.     |
| —                    | Accouchements . . . . .                | COMMANDEUR. |
| —                    | Urologie. . . . .                      | GAYET.      |

## CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

|                                  |             |
|----------------------------------|-------------|
| Embryologie . . . . .            | HOVELACQUE. |
| Anatomie topographique . . . . . | PATEL.      |
| Botanique . . . . .              | BRETIN.     |
| Stomatologie . . . . .           | TELLIER.    |

## AGRÉGÉS

|                  |                 |                |                       |
|------------------|-----------------|----------------|-----------------------|
| MM.              | MM.             | MM.            | MM.                   |
| NOGIER.          | SAVY.           | HOVELACQUE.    | ROUBIER.              |
| BRETIN.          | FROMENT.        | TRILLAT.       | FAVRE.                |
| LERICHE.         | THEVENOT (Luc). | SARVONAT.      | MURARD.               |
| THEVENOT (Léon). | PIERY.          | FLORENCE (G.). | BONNET.               |
| TAVERNIER.       | COTTE.          | ROCHAIX.       | GRAVIES,              |
| CADE.            | DUROUX.         | CORDIER.       | chargé des fonctions. |
| GARIN.           |                 |                |                       |

M. BAYLE, Secrétaire.

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. PIC, Président ; M. CADE, Assesseur ;

MM. CORDIER et ROUBIER, Agrégés.

*La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.*

A LA MÉMOIRE CHÉRIE  
DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A CELLE DE MES ONCLES FERNAND ET HENRI

A MON FRÈRE ANDRÉ

Gage de ma profonde tendresse.

A MES TANTES

Faible témoignage de ma sincère reconnaissance  
et de ma grande affection.

MEIS ET AMICIS

A LA MÉMOIRE GLORIEUSE

DE MES CAMARADES « MÉD. AUX. » ET « SOUS-AIDES »  
MORTS POUR LA FRANCE.

A TOUS MES COMPAGNONS D'ARMES

A M. LE DOCTEUR J. DOCHE

Il décide, sans s'en douter, du choix de notre carrière. Sa vie, toute de labeur et de dévouement est pour nous le meilleur des exemples. En lui dédiant ce très modeste travail nous l'assurons de nos sentiments de bien affectueuse sympathie.

A M. LE DOCTEUR S. BONNAMOUR

*Médecin des hôpitaux*

*Chef du laboratoire de thérapeutique*

*Chevalier de la Légion d'honneur*

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans nos expériences. Nous avons toujours trouvé en lui un Maître très accueillant qui nous a fait profiter pendant plusieurs mois de son enseignement si méthodique et si précis. Nous avons mis bien souvent à contribution sa bonté et sa patience. Il n'a ménagé pour nous, ni son temps ni ses efforts. Qu'il nous soit permis de lui présenter ici l'expression la plus vive de notre reconnaissance et de notre respect.

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ V. CORDIER

*Médecin des hôpitaux*  
*Chevalier de la Légion d'honneur*

Il nous a toujours reçu avec la plus grande cordialité. Notre pensée reconnaissante ira souvent vers lui. Nous sommes heureux de lui offrir ces quelques pages comme témoignage de notre bien sincère gratitude.

A M. LE PROFESSEUR COUVREUR

*Professeur de physiologie à la Faculté des Sciences*

A. M. CLÉMENT

*Chargé de cours*  
*Chef des travaux de physiologie à la Faculté des Sciences*

A notre Président de thèse :

M. LE PROFESSEUR PIC

*Professeur de Thérapeutique à la Faculté*

*Médecin honoraire des hôpitaux*

*Chevalier de la Légion d'honneur*

Nous le remercions d'avoir mis si obligeamment à notre disposition les ressources de son laboratoire et d'avoir bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous le prions de recevoir l'expression de nos sentiments très respectueux et très reconnaissants.

A MES MAITRES

A MES JUGES



## INTRODUCTION

---

Les travaux faits au laboratoire de thérapeutique de la Faculté de Médecine de Lyon sur la strophantine et l'ouabaine ont été le point de départ de nos expériences. Ces deux glucosides, retirés de deux apocynées, exercent sur le cœur une action qui rend, chaque jour, en thérapeutique, les plus grands services. M. le docteur Bonnamour, étudiant les propriétés des apocynées, a pensé que l'Yohimbine, classée par certains botanistes dans cette famille végétale, pourrait avoir, en dehors de ses propriétés aphrodisiaques, surtout connues, une action sur le cœur et sur la pression. Cette action est presque ignorée. Les auteurs n'en font pas mention et la bibliographie, sur ce point, est très restreinte. Dans un article consacré à l'Yohimbine (*Bulletin général de thérapeutique* du 23 mai 1902), Amat parle brièvement de son action affaiblissante sur le cœur, qui se ralentit jusqu'à arrêt total. Il ajoute qu'aussitôt après l'injection d'une certaine dose, qu'il n'indique d'ailleurs pas, la pression sanguine s'abaisse. J. Tait, en 1910, étudia l'action de l'Yohimbine sur le cœur de la grenouille.

Nous avons aussi été engagés à entreprendre ces travaux par la lecture de deux observations que l'on trouvera plus loin (Chapitre III) et que nous devons à l'amabilité de M. Couvreur, professeur de physiologie à la Faculté des Sciences de Lyon, et de M. Clément, son chef de travaux. Nous sommes heureux de leur témoi-

gner ici toute notre reconnaissance et de les remercier de l'accueil souriant que nous avons toujours reçu dans leur laboratoire. Ces deux observations montrent nettement que l'Yohimbine exerce une action sur le cœur et sur la respiration et peut produire des troubles manifestes chez les personnes qui se croient obligées d'en prendre de fortes doses.

Nous aurions voulu nous rendre compte, par l'observation de malades traités par l'Yohimbine, dans quelles mesures ce médicament peut être rapproché de la strophanthine et de l'ouabaine et être classé parmi les médicaments cardiaques. Mais une pareille étude aurait nécessité une observation clinique rigoureuse et très suivie des mêmes malades. Elle aurait été de trop longue durée et incompatible avec l'obligation de terminer rapidement nos études. Nous nous sommes bornés à la préparer plutôt qu'à la conduire nous-mêmes, espérant que notre modeste travail, arraché encore imparfait du métier, pourra servir de point de départ à une étude plus longue et plus approfondie.

L'étude expérimentale de l'Yohimbine sur le cœur et sur la pression fera donc l'unique objet de notre travail.

Après avoir décrit les propriétés physiques et chimiques de cet alcaloïde, nous passerons en revue les propriétés principales que la thérapeutique lui a attribuées jusqu'ici. Nous exposerons ensuite les expériences que nous avons faites sur la grenouille, sur le lapin et sur le chien. Nous verrons, enfin, les conclusions d'ordre physiologique que l'on peut tirer de ces expériences.

---

## CHAPITRE PREMIER

---

### BOTANIQUE PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

---

L'Yohimbine est l'alcaloïde fourni par l'écorce du *Corynanthe Yohimbehe*. Cet arbre est appelé Yumbohea par les naturels du Congo et de la Guinée. Il croît au bord de la mer, atteint environ 10 à 15 mètres de hauteur, avec une circonférence de 1 mètre environ. Son écorce est de couleur chocolat clair ; elle est très dure, épaisse de 1/2 à 1 centimètre, très riche en fibres. Ses feuilles sont lancéolées, elliptiques et ont 32 centimètres de long sur 12 de large. Schumann classe cet arbre parmi les apocynées, mais Haiturch et d'autres botanistes le classent parmi les rubiacées. L'analyse démontre dans l'écorce du *Corynanthe* la présence de deux alcaloïdes : l'un, jaune, l'Yohimbinine, d'action physiologique très faible ; l'autre, blanc, cristallisé, l'Yohimbine, qui est beaucoup plus actif et auquel on doit ses propriétés physiologiques.

L'Yohimbine ( $C^{22} H^{28} N^2 O^3 = 368$ ) se présente sous forme d'une poudre cristallisée, blanche, fusible entre 232° et 234°. Elle se dissout facilement dans l'alcool, l'éther, l'acétone, le chloroforme, plus difficilement dans le benzène. Elle est insoluble dans l'eau et se colore facilement à la lumière en jaune, puis en rouge.

L'acide azotique l'attaque en donnant une coloration d'abord verte, puis d'un jaune de plus en plus intense que la chaleur ne modifie pas ; par addition de potasse alcoolique, il se fait une coloration rouge cerise. Elle réduit les solutions alcalines d'argent et précipite en jaune par l'acide picrique. Une trace de glucose et de l'acide sulfurique étendu la colorent en rose vineux au bain-marie. Mais, sous l'action de la lumière et de l'air, elle s'altère et, peu à peu, perd ses propriétés physiologiques.

Le chlorhydrate d'Yohimbine ( $C^{23} H^{39} N^2 O^3 HCl$ ), au contraire, est tout à fait stable. Il se présente en petits cristaux incolores, fusibles à  $290^{\circ}$ , plus solubles dans l'eau chaude que dans l'eau froide. Il conserve longtemps toute son activité. Aussi est-ce lui qui est à peu près exclusivement usité en thérapeutique. Nous l'avons employé pour toutes nos expériences (chlorhydrate d'Yohimbine de la maison Givaudan-Lavirotte, Lyon).

---

## CHAPITRE II

---

### L'YOHIMBINE DANS L'IMPUISSANCE SES AUTRES PROPRIÉTÉS

---

Scholtz, le premier, remarqua pendant ses pérégrinations à travers les colonies allemandes africaines que les indigènes prenaient une décoction d'écorce de Yohimbehe pour fortifier leur corps à la fois affaibli et excité aux plaisirs vénériens par la chaleur du pays. Il rapporta une certaine quantité de cette écorce et la remit à la fabrique de produits chimiques et pharmaceutiques de Gustrów pour en faire retirer le principe actif. De son côté, la fabrique envoya une partie de l'échantillon au laboratoire pharmacologique de Berlin, où Spiégel découvrit l'existence d'un alcaloïde, auquel il donna le nom d'Yohimbine.

Des expériences furent faites aussitôt sur divers animaux avec cet alcaloïde. On observa sur eux des érections plus vigoureuses et plus rapides que celles des animaux témoins. Loewy injecta de 0 gr. 005 à 0 gr. 01 de chlorhydrate d'Yohimbine en solution à 1/500 à des lapins et à des chiens. « Quelques instants après l'opération, il constata de l'hyperémie des conjonctives, de la rougeur des oreilles, avec gonflement des parties génitales et érection du pénis six, huit et quinze minutes plus tard. Habituellement, un peu après l'érection,

le pénis se colorait vivement en rouge. Sur un chien châtré, auquel il injecta de l'Yohimbine, il vit une érection se produire après quatre à cinq minutes. Le médicament n'agissait pas ici par suggestion comme on a voulu le dire pour l'homme. » (*Amat*). Un vétérinaire danois, Petersen, a montré que l'Yohimbine augmentait la puissance de sécrétion des testicules. D'autres auteurs ont prouvé qu'elle impressionnait les centres nerveux lombaires sans influencer les centres médullaires; de cette localisation résulterait, pour eux, l'action aphrodisiaque de cet alcaloïde.

Avec M. Clément, nous avons répété sur des chiens les expériences de Loewy (chapitre III, expériences X et XI). Nous sommes allés jusqu'à faire absorber à ces animaux, par la voie hypodermique ou buccale, 0 gr. 25 de chlorhydrate d'Yohimbine : jamais nous n'avons observé de phénomènes génitaux ; toujours nous avons noté, en dehors de l'hyperémie conjonctivale déjà signalée par Loewy, de la tachycardie, de la dyspnée et, avec des doses fortes (0 gr. 08 à 0 gr. 10), de la diarrhée.

Les premiers essais thérapeutiques du traitement de l'impuissance par l'Yohimbine chez l'homme datent de 1900. Les meilleurs résultats furent obtenus dans les cas d'impuissance sexuelle chez les neurasthéniques. Les docteurs Berger et Eulembourg eurent ensuite également de très bons résultats dans les cas d'impuissance sexuelle nerveuse, à la suite de l'administration de deux doses de cinq milligrammes.

Mendel n'a obtenu aucun résultat dans l'impuissance due au tabes ; par contre, il a constaté des effets concluants dans des cas d'impuissance provenant de fai-

blesse ou de paralysie ; au total, il obtint, sur 40 cas, 20 succès.

L'Yohimbine serait non seulement un stimulant génital pour certains auteurs, mais encore un tonique au même titre que la strychnine, la brucine ou l'ibogaïne.

A côté de ses propriétés aphrodisiaques, il faut signaler ses propriétés analgésiques. Pinet et Blatter les ont indiquées à la Société d'odontologie. Ces auteurs signalent que si on badigeonne la langue avec une solution au 1/100<sup>e</sup> de chlorhydrate d'Yohimbine, il s'y produit aussitôt une sensation d'engourdissement. Egalement, si l'on instille quelques gouttes de cette même solution sur la cornée, il se produit aussitôt une insensibilisation semblable à celle que produit la cocaïne et qui dure 12 à 15 minutes. Il est d'autant plus intéressant de souligner cette identité d'action que la cocaïne est vaso-constrictive et l'Yohimbine vaso-dilatatrice. Il y a là matière à de nouvelles recherches.

G. Fritsch (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1911, n° 15) signale encore un emploi peu connu de l'Yohimbine. Il part de cette idée qu'un médicament qui, comme l'Yohimbine, excite les centres génésiques, les nerfs qui en rayonnent ou les muscles auxquels ils aboutissent, doit aussi exercer une action correspondante sur le système uropoïétique. Dans les troubles de ce système, se présentant, en général, à un âge avancé (mais parfois aussi à un âge moyen), il semble, d'après Fritsch, indiqué et désirable que l'on s'oppose, autant que possible, par des médicaments appropriés, à l'atrophie sénile, inévitable, des organes. Parmi ces médicaments, il recommande l'Yohimbine qui, à dose

modérée, peut exercer une action tonique sur les muscles de la vessie. Il suffit d'administrer, pendant trois ou quatre jours, une tablette d'Yohimbine (à 0 gr. 005), après quoi on suspend la médication pendant trois jours. Sous son influence, le ténesme vésical et l'incontinence d'urine disparaissent. Des doses plus élevées (3 tablettes *pro die*) amènent une légère excitation générale et une plus vive activité du cœur.

---

## CHAPITRE III

---

### ACTION DE L'YOHIMBINE SUR LE CŒUR ET LA PRESSION

---

#### I. Action sur l'homme

Les observations que nous relatons sont dues à l'obligeance de MM. Couvreur et Clément. Elles montrent, d'une façon nette, l'action de l'Yohimbine sur le cœur et les inconvénients qu'elle peut produire lorsqu'elle est prise à grosses doses.

#### OBSERVATION I.

X..., 1, homme de 37 ans, jouissant d'une parfaite santé, voulut étudier sur lui-même les effets aphrodisiaques du chlorhydrate d'Yohimbine. Il se servit de la solution au 1/10<sup>e</sup>, conseillée par Gilbert et Fournier dans leur formulaire. Il débuta par deux injections hypodermiques, chacune d'un demi-centimètre cube de la solution, c'est-à-dire 0 gr. 01 en deux fois. Il n'observa rien du côté génital et ne ressentit aucun trouble.

Le lendemain soir, avant de se coucher, il fit une nouvelle injection hypodermique de 0 gr. 01 de chlorhydrate d'Yohimbine. Quelques instants après, il éprouva une angoisse précordiale assez intense et de violentes palpitations; son facies devint vultueux, sa tête lourde. Il eut la sensation que son lit était secoué et « dansait une gigue

infernale ». Il fut obligé de se lever. Il ne nota absolument rien du côté génital; pas d'érection, pas de congestion des corps caverneux. Ces phénomènes s'amendèrent progressivement, mais le sommeil fut tardif. Le lendemain, pendant toute la journée, le sujet éprouva une céphalée légère, mais désagréable.

#### OBSERVATION II.

X..., 2, homme de 57 ans, ami du précédent, prit la même dose de chlorhydrate d'Yohimbine dans les mêmes conditions, éprouva les mêmes troubles cardiaques sans aucune manifestation génitale.

#### OBSERVATIONS III ET IV.

M. Clément nous a raconté encore, avec sa bonhomie coutumière, que, pendant la guerre, un infirmier de sa connaissance, gai luron, donna à leur insu dans du café, vingt gouttes de la solution au 1/10<sup>e</sup> à une bonne femme de cantine (60 ans) et quinze gouttes à un « plongeur » (62 ans) du même établissement. Le caporal espérait amuser ses amis par l'action simultanée du produit chez les deux personnages, très bien choisis, paraît-il, pour faire rire la galerie. Mais l'effet fut contraire à celui qu'on attendait : la femme fut très fatiguée, présenta des troubles cardiaques et respiratoires tels que le caporal fut pris d'une vive inquiétude et n'osa pas poursuivre la série des facéties projetées. L'homme, un « franc beuveur », à la face enluminée, s'en alla se coucher en prononçant cette phrase, où l'on devinait plus de regret que d'inquiétude : « Je suis encore saoul et je n'ai pourtant rien bu. »

## II. Action sur les animaux

Nos expériences ont porté sur la grenouille, sur le lapin et sur le chien.

### 1° EXPÉRIENCES SUR LA GRENOUILLE

Après mise à nu du cœur, nous prenions un tracé avec la pince cardiographique de Marey. Pour étudier l'action de l'Yohimbine, nous avons fait, soit des injections dans une patte d'une solution au 1/10<sup>e</sup> de chlorhydrate d'Yohimbine (1/4 cc.), soit des instillations, directement sur le cœur, de quelques gouttes de la même solution au 1/10<sup>e</sup>.

#### EXPÉRIENCE I (15 mars 1921).

Gr., 2. — Mise à nu du cœur.

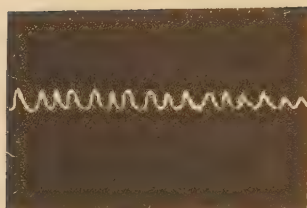
16 h. 35. — Injection dans la patte gauche d'un quart de centimètre cube de la solution au 1/10<sup>e</sup> de chlorhydrate d'Yohimbine. Huit minutes après, les contractions cardiaques sont moins fortes à l'œil nu et sur le tracé, mais elles sont régulières. Progressivement, elles se ralentissent.

16 h. 50. — Le cœur se contracte toujours, mais trop faiblement pour que les contractions puissent être enregistrées.

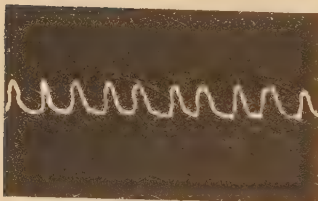
17 h. — Série de grandes inspirations.

17 h. 20. — Réapparition des contractions. On peut les enregistrer et elles donnent un tracé sensiblement analogue à celui du rythme normal.

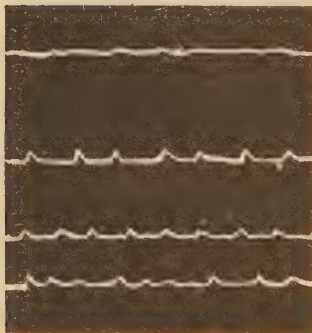
Parésie du train postérieur et, plus particulièrement, de la patte injectée.



Tracé avant l'instillation.



Tracé 3' après l'instillation.



Tracé 30' après l'instillation. Enregistrement des contractions auriculaires seules. Le ventricule est bloqué.

---

Tracé n° 4. Expérience, III. Gr. 6. Instillation sur le cœur mis à nu de 5 à 6 gouttes de la solution au 1/10.

EXPÉRIENCE II (5 avril).

Gr., 5. 16 h. 35. — Instillation sur le cœur, mis à nu, de quatre à cinq gouttes de la solution au 1/10<sup>e</sup>.

Presque immédiatement, les contractions ventriculaires s'arrêtent. Les oreillettes continuent à battre régulièrement.

16 h. 42. — Le ventricule se remet à battre, mais d'une façon arythmique et avec moins de force que les oreillettes. Peu à peu, l'impulsion ventriculaire diminue; par contre, les oreillettes battent rapidement.

16 h. 55. — Le ventricule ne se contracte plus. Il subit les mouvements d'impulsion transmis par les oreillettes. Il est bloqué et atrophié. Son blocage semble s'être fait progressivement de la base vers la pointe. Les oreillettes battent toujours aussi fortement.

EXPÉRIENCE III (11 avril).

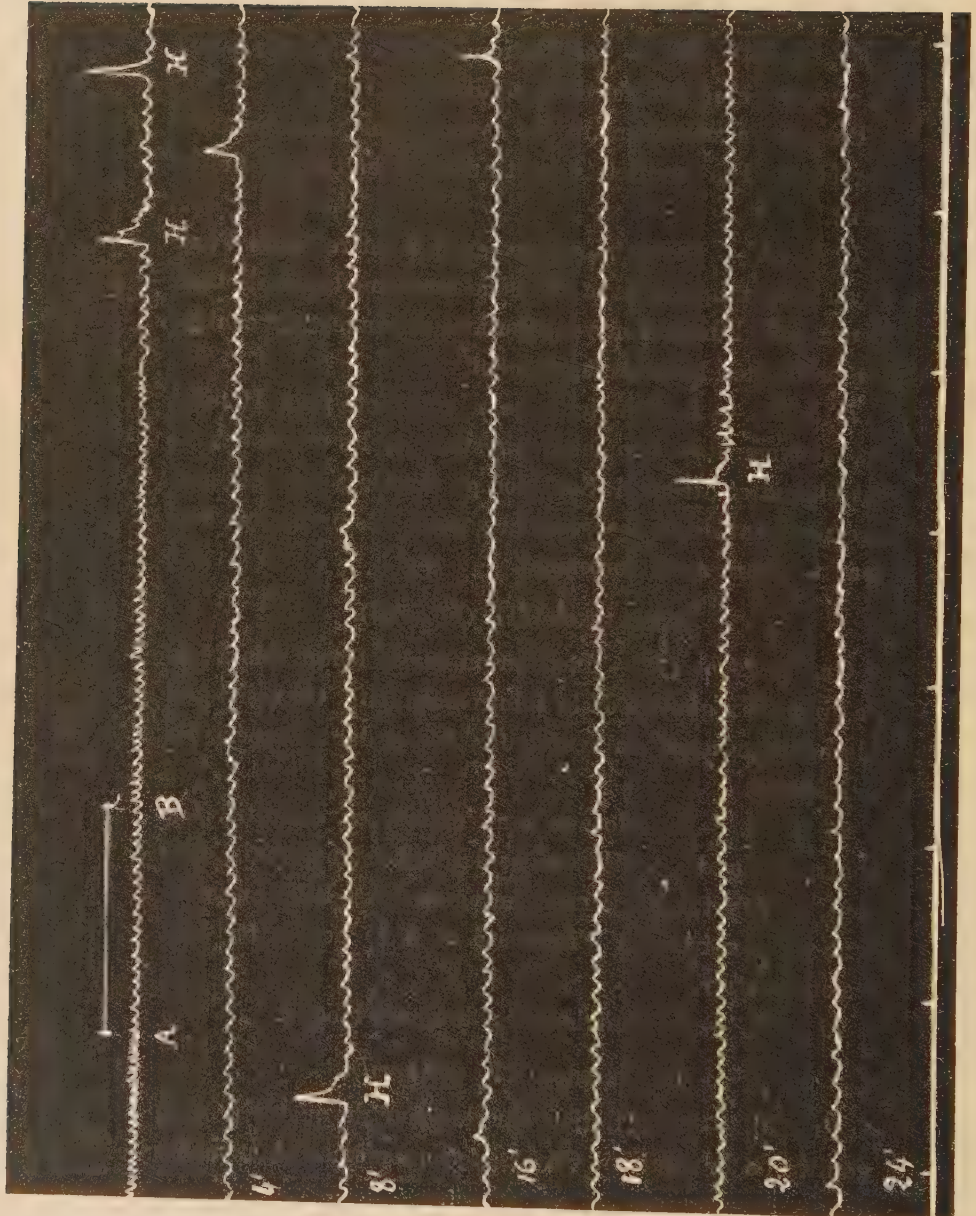
Gr., 6. 14 h. 15. — Instillation sur le cœur, mis à nu, de cinq à six gouttes de la solution au 1/10<sup>e</sup>. On assiste au blocage progressif du ventricule, décrit dans l'expérience précédente.

14 h. 35. — Le blocage ventriculaire est définitif. Les contractions des oreillettes seules subsistent, mais elles sont, au début, difficilement enregistrables. Elles augmentent progressivement d'intensité et à 15 heures on peut les enregistrer.

15 h. 25. — Le ventricule est toujours bloqué.

EXPÉRIENCE IV (25 avril).

Gr., 15. — Instillation sur le cœur de quatre à cinq gouttes de la solution. On assiste aux mêmes phénomènes décrits aux expériences précédentes.



Tracé no 2. — Expérience V. — L. 4, 3 k. 430. Injection intra-veineuse (A B) de 0 gr. 001 de chlorhydrate d'yohimbine dans 4 c.c. d'eau.

## 2° EXPÉRIENCES SUR LE LAPIN

Chez le lapin, nous avons pris des tracés avec un explorateur du cœur, modèle Marey. Nous avons fait des injections intra-veineuses dans la veine marginale de l'oreille, de diverses solutions de chlorhydrate d'Yohimbine.

### EXPÉRIENCE V (2 juin 1921).

L., 1. — 3 k. 500.

Injection intra-veineuse de 0 gr. 001 de chlorhydrate d'Yohimbine dans 1 cc. d'eau.

Ralentissement presque immédiat des contractions cardiaques. Celles-ci redeviennent normales une demi-heure après. Accélération des mouvements respiratoires.

### EXPÉRIENCE VI (4 juin).

L., 2. — 3 k. 100.

16 h. 30. — Injection intra-veineuse de 0 gr. 005 de chlorhydrate d'Yohimbine dans 5 cc. d'eau. Pendant l'injection, quelques mouvements convulsifs, un ralentissement du rythme qui fait place très vite à de la tachycardie.

17 h. 30. — Nouvelle injection intra-veineuse de 0 gr. 001. Toujours de la tachycardie. Les mouvements respiratoires sont très accélérés. On note en plus de l'hyperexcitabilité nerveuse, l'animal réagissant au moindre frôlement et au moindre bruit.

### EXPÉRIENCE VII (7 juin).

L., 3. — 3 k. 700.

16 h. 10. — Injection intra-veineuse de 0 gr. 01 de chlorhydrate d'Yohimbine dans 5 cc. d'eau.

Après l'injection, apparaissent une série de grands mouvements convulsifs. La respiration, d'abord accélérée, se ralentit progressivement.

*Mort en huit minutes.*

L'autopsie n'a pas été pratiquée.

Pas de sucre ni d'albumine.

#### EXPÉRIENCE VIII (15 juin).

L., 5. — 3 k. 450.

16 h. 30. — Injection intra-veineuse d'un demi-centigramme de chlorhydrate d'Yohimbine.

Dix minutes après l'injection, accélération jusqu'à la dyspnée des mouvements respiratoires. Tachycardie.

17 h. — On assiste à une phase de ralentissement des contractions cardiaques, mais celle-ci est de courte durée. Dyspnée.

On note toujours l'hyperexcitabilité remarquée dans la deuxième expérience.

#### EXPÉRIENCE IX (18 juin).

L., 6. — 3 k. 500.

16 h. — Injection intra-veineuse de 0 gr. 001 de chlorhydrate d'Yohimbine.

Cinq minutes après, apparition de la tachycardie et accélération des mouvements respiratoires.

17 h. 20. — Le rythme est devenu normal.

#### 3<sup>e</sup> EXPÉRIENCES SUR LE CHIEN

Ces expériences ont été faites sous la direction de M. le professeur Couvreur et de M. Clément.

Nous avons essayé l'action de l'Yohimbine sur deux

chiens. Nous avons pris les tracés du cœur avec le cardiographe de Marey, à boîte fermée, et nous avons fait, soit par la voie sous-cutanée, des injections de 0,01 de chlorhydrate d'Yohimbine, soit par la voie buccale, des ingestions, de doses variables, mêlées à du fromage ou à de la viande.

EXPÉRIENCE X (20 mai).

Chien fox, très vif. Poids : 6 k. 500.

10 h. — Injection hypodermique de 0 gr. 01 de chlorhydrate d'Yohimbine. Dix minutes après l'injection, l'animal se lèche comme un chien atropinisé. On note l'hyperémie conjonctivale signalée par Loewy, mais sans troubles pupillaires. Au toucher, chaleur des oreilles et du museau.

10 h. 25. — Trémulations très marquées du train postérieur; le cœur est nettement accéléré; ainsi que la respiration. Du côté génital, l'examen est négatif : le gland ne sort pas spontanément du prépuce; la muqueuse du gland est plutôt pâle. Le chien ne présente d'ailleurs aucune excitation. Il est surtout dyspnéique.

10 h. 30. — On pratique une nouvelle injection hypodermique de 0 gr. 01. On note toujours de la tachycardie, de la dyspnée, mais pas de manifestation génitale.

11 h. 30. — Le chien est ramené au chenil. La dyspnée a disparu, ainsi que la rougeur des conjonctives. L'animal ne présente toujours aucune excitation génésique.

EXPÉRIENCE XI (29 avril).

Même animal.

7 h. — On fait ingérer à l'animal 0 gr. 06 de chlorhydrate d'Yohimbine dans du fromage.

9 h. 30. — Hypérémie des conjonctives. Dyspnée. Tachycardie.

11 h. — Grosse excitation cérébrale : l'animal saute, aboie. L'examen des organes génitaux est absolument négatif.

15 h. — L'animal est calmé.

30 avril, 8 h. — Ingestion de 0 gr. 08 dans du fromage. Mêmes symptômes que ceux observés la veille avec, en plus, de la diarrhée qui persistera le lendemain et les jours suivants.

10 mai. — On donne 0 gr. 25 en deux fois, à 1 heure d'intervalle, dans de la viande. Analyse des urines avant l'ingestion : ni sucre, ni albumine. Mêmes troubles du côté de la respiration et de la circulation. Rien du côté génital.

A 16 heures, on sacrifie l'animal par section du bulbe.

A l'autopsie : cœur flasque, en distole; poumons dilatés. Enorme vâso-dilatation des vaisseaux de l'intestin et du péritoine. L'intestin présente une coloration violacée intense. Gaz dans l'estomac. Reins et organes génitaux normaux.

#### 4° EXPÉRIENCES SUR LA PRESS'ON

Nous nous sommes adressés au lapin, en reliant la carotide à l'appareil de M. le professeur Morat. Nous faisons ensuite des injections intra-veineuses, dans la veine marginale de l'oreille, de diverses solutions de chlorhydrate d'Yohimbine.

#### EXPÉRIENCE XII (18 juin).

Lapin, 7. — 3 k. 150.

a) Première injection intra-veineuse d'un milligramme

de chlorhydrate d'Yohimbine dans 1 cc. d'eau. Aussitôt après l'injection, très légère baisse de la pression ne durant pas tout à fait un quart de minute. Au bout d'un quart de minute, la pression s'élève. (Expérience XII. Tracé A.)

b) Deuxième injection intra-veineuse d'un centigramme de chlorhydrate d'Yohimbine dans 1 cc. d'eau. L'injection a duré un quart de minute. Pendant l'injection, baisse sensible de la pression. Au bout d'une demi-minute environ, la pression s'élève à nouveau, mais très lentement. Elle ne sera pas aussi forte qu'avant l'injection. La baisse de pression a duré en tout environ trois quarts de minute. (Expérience XII. Tracé B.)

c) Troisième injection intra-veineuse de deux centigrammes dans 2 cc. d'eau. L'injection a duré une demi-minute. La pression baisse dès le début de l'injection et continue à baisser progressivement. L'injection terminée, le lapin a deux ou trois très légers mouvements convulsifs et meurt une minute après l'injection. (Expérience XII. Tracé C.)

*A l'autopsie.* — *Cœur* : flasque, en diastole, avec dilatation considérable du cœur droit.

*Poumons* : aux lobes inférieurs, quelques tâches ecchymotiques, mais pas d'œdème.

Rien à signaler aux organes abdominaux.

*Urines* : présence d'albumine, pas de sucre.

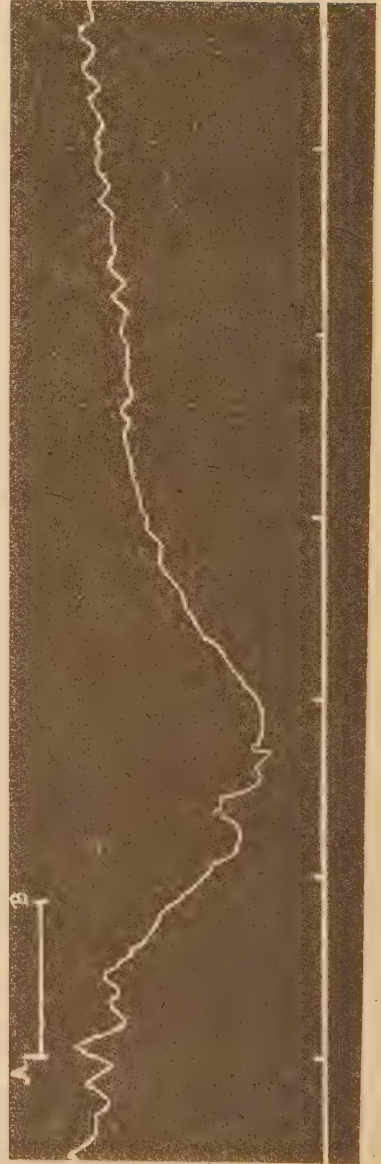
#### EXPÉRIENCE XIII (23 juin).

Nous nous servons du lapin n° 2 (3 k. 100), qui nous a déjà servi pour l'expérience VIII (s'y rapporter), le 4 juin. Nous injectons successivement de petites doses.

Nous débutons par une injection intra-veineuse d'un



Tracé A. — *AB* injection intra-veineuse d'un milligramme de chlorhydrate d'yohimbine en solution dans 1 c. c. d'eau.



Tracé B. — *AB* injection intra-veineuse d'un centigramme de chlorhydrate de yohimbine dans 1 c. c. d'eau.



Tracé C. — *A B* injection intra-veineuse de deux centigrammes de chlorhydrate d'xylobine dans 2 c. c. d'eau. — Mort.

Tracé n° 3. — Expérience N° 14, après 6<sup>e</sup> 7. — 3 k. 150. Press. au capillaire au mat. 0-1 mètre de Morat. Action de l'xylobine sur la pression.  
(Temps chronométré au quart de minute).

quart de milligramme dans  $1/2$  cc. d'eau : La pression n'est pas influencée.

*Deuxième injection* d'un demi-milligramme dans  $1/2$  cc. d'eau : On enregistre une très légère baisse de pression ne durant pas tout à fait la moitié d'un quart de minute.

*Troisième injection* d'un demi-milligramme dans  $1/2$  cc. d'eau : Même observation.

*Quatrième injection* d'un demi-milligramme dans 1 cc. d'eau : Rien de spécial.

*Cinquième injection* d'un quart de milligramme dans 1 cc. d'eau : Pas de variation de la pression.

*Sixième injection* de deux centigrammes dans 2 cc. d'eau : Mort brusque de l'animal, non précédée de mouvements convulsifs.

*A l'autopsie.* — *Foie* : légèrement congestionné.

*Cœur* : très mou, flasque, en diastole, avec grosse dilatation du cœur droit.

Rien à signaler aux autres organes.

*Urines* : présence d'albumine; pas de sucre.

---

## CHAPITRE IV

---

### ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'YOHIMBINE

---

#### A — Action sur la respiration

Dans toutes nos expériences, nous avons toujours observé une accélération des mouvements respiratoires et souvent de la dyspnée. Au bout d'un temps variable, mais relativement rapide, celle-ci disparaît. Elle ne semble pas gêner l'animal.

#### B — Action sur le cœur

Elle est variable suivant qu'on s'adresse à des animaux à sang froid ou à des animaux à sang chaud.

a) Sur la grenouille, l'injection hypodermique ou l'instillation de quelques gouttes d'une solution au 1/10<sup>e</sup> de chlorhydrate d'Yohimbine produit 3 à 4 minutes environ après le début de l'injection ou de l'instillation, un ralentissement des contractions cardiaques.

| <i>Degré du ralentissement :</i>      | pulsations<br>à la minute |
|---------------------------------------|---------------------------|
| Avant l'injection ou l'instillation.. | 36                        |
| 3' après. . . . .                     | 24                        |
| 30' après. . . . .                    | 18                        |

Progressivement, allant de la pointe vers la base du cœur, apparaît un blocage en diastole du ventricule. Ce blocage se produit au bout de 8 minutes environ après le début de l'injection ou de l'instillation. Les

oreillettes continuent à battre pendant un temps très long (1 h.-2 heures après le début de l'expérience). (Expérience III. Gr. 6. Tracé n° 1.)

J. Tail avait décrit déjà ce blocage toxique produit par l'Yohimbine (toxic heart block). Il avait étudié sur le cœur isolé, en circulation artificielle, l'influence de l'Yohimbine sur la durée de la phase réfractaire. Pour lui, il y a, au cours de la révolution cardiaque, une phase d'inexcitabilité totale dont la durée n'est pas modifiée par l'Yohimbine. A la phase d'inexcitabilité totale succède une période de moindre excitabilité dont l'Yohimbine augmente la durée. A dose suffisante pour provoquer l'arrêt du cœur, l'Yohimbine n'a pas d'action sur la contractilité.

b) Sur le lapin, d'après nos expériences, l'action est différente suivant les doses :

1° A doses faibles (1 milligramme), on observe, immédiatement après l'injection, une phase de ralentissement d'une durée totale de 45 à 50 minutes environ et réglée de la façon suivante :

|                                           | pulsations<br>à la minute |
|-------------------------------------------|---------------------------|
| Avant l'injection. . . . .                | 74                        |
| Immédiatement après l'injection . . . . . | 60                        |
| 5' — . . . . .                            | 30                        |
| 10' — . . . . .                           | 30                        |
| 30' (maximum du ralentissement) . . . . . | 26                        |
| 35' après l'injection . . . . .           | 29                        |
| 40' — . . . . .                           | 32                        |
| 45' — . . . . .                           | 52                        |
| 60' — . . . . .                           | 68                        |
| 1 heure — . . . . .                       | 72                        |

Le maximum du ralentissement existe 30' après le début de l'injection. Après quoi, les pulsations vont progressivement en augmentant de nombre. Une heure et quart environ après le début de l'injection, leur nombre redevient normal. On ne note pas de renforcement appréciable de la force de la systole ventriculaire. Les mouvements respiratoires sont, en outre, accélérés. (Expérience V. L. 1. Tracé n° 2.)

2° A doses fortes, on observe de la dyspnée et de la tachycardie, avec, parfois, des phases de ralentissement de très courte durée (1/4, 1/2 minute). Le tracé du lapin (expérience VIII), auquel nous avons injecté dans la veine marginale de l'oreille 1/2 centigramme de chlorhydrate d'Yohimbine, nous a permis de faire les constatations suivantes :

|                            | pulsations<br>à la minute |
|----------------------------|---------------------------|
| Avant l'injection .....    | 110                       |
| 15' après l'injection..... | 120                       |
| 20' — .....                | 145                       |
| 30' — .....                | 160                       |
| 60' — .....                | 165                       |
| 1 h. 30 — .....            | 160                       |

Lorsque nous avons abandonné l'expérience, le lapin présentait toujours de la tachycardie.

**Hyperexcitabilité.** — Dans toutes nos expériences sur le lapin, nous avons observé un certain degré d'hyperexcitabilité nerveuse dès qu'on effleurait l'animal, qu'on marchait à côté de lui ou qu'on faisait du bruit dans le laboratoire, même à une certaine distance. Cette hyperexcitabilité se traduisait, sur le tracé, par une élévation de la courbe cardiographique. A cette

élévation faisait suite immédiatement une série de contractions cardiaques encore plus accélérées.

**Toxicité.** — D'après nos expériences, la dose mortelle, pour le lapin, a varié entre 0 gr. 01 et 0 gr. 02. Un de nos lapins (expérience VII), pesant 3 kil. 070, est mort après une injection intra-veineuse de 0 gr. 01 ; deux autres, du même poids environ (expériences XII et XIII) sont morts à la suite d'une injection intra-veineuse de 0 gr. 01. Nous sommes donc en désaccord avec Oberwarth qui donne, comme doses mortelles pour les lapins, 0 gr. 011, par voie veineuse et 0 gr. 053 par voie sous-cutanée, calcul fait par kilogramme d'animal. D'après ces calculs, et en tenant compte du poids de nos animaux, nos lapins auraient dû résister aux doses que nous leur avons injectées. Pour nous, les doses mortelles pour le lapin sont moins élevées que celles indiquées par Oberwarth : un lapin pesant entre 1 et 2 kilogrammes meurt *toujours* si on lui injecte 0 gr. 02 de chlorhydrate d'Ychimbine.

c) Sur le chien, l'injection ou l'absorption de chlorhydrate d'Ychimbine amène de la tachycardie et de la dyspnée. Avec de fortes doses : 0 gr. 08, 0 gr. 10 (expérience XI), on voit apparaître une diarrhée assez tenace. L'autopsie nous a montré un cœur flasque en diastole et une vaso-dilatation intense des vaisseaux de l'intestin. Nous avons noté, en outre, un certain degré d'hyperexcitabilité nerveuse à rapprocher de celle du lapin.

### C — Action sur la pression

D'après nos expériences, il faut distinguer, là aussi, les doses faibles et les doses fortes :

1° *Doses faibles*. — Les injections intra-veineuses de 1/4, 1/2 milligramme de chlorhydrate d'Yohimbine ne nous ont pas paru influencer la pression. Une dose de 1 milligramme a produit une légère élévation : celle-ci se manifestait dès la fin de l'injection. Elle a duré environ deux minutes. (Tracé n° 3. Expérience XIII. Lapin n° 7. Tracé A.)

2° *Doses fortes*. — Les doses plus fortes nous ont amené une baisse manifeste de la pression. Une injection intra-veineuse de 0 gr. 01 dans 1 cc. d'eau produit, même avant la fin de l'injection, une baisse très considérable qui dure environ une minute. (Expérience XIII. Lapin n° 7. Tracé B.)

Une injection de 0 gr. 02 de chlorhydrate d'Yohimbine a produit, de même, presque dès le début de l'injection, une baisse immédiate de pression et qui s'est poursuivie jusqu'à la mort de l'animal. Celle-ci est survenue presque brusquement, sans convulsions, sans œdème pulmonaire, une minute et demie environ après le début de l'injection. (Expérience XIII. Lapin n° 7. Tracé C.)

Dans les deux autopsies que nous avons pratiquées, nous avons constaté un cœur flasque, énorme (surtout les cavités droites) et mort en diastole. Les autres organes n'étaient pas touchés, macroscopiquement. L'Yohimbine semble donc agir directement sur les pneumo-gastriques et les dépresseurs. Normalement, les modifications de la pression s'exercent plus particulièrement par l'intermédiaire du nerf dépresseur. C'est le nerf sensitif du cœur, nettement distinct du pneumo-gastrique chez le lapin et désigné sous le nom de nerf de Cyon.

Physiologiquement, il transmet au bulbe les impressions venant du cœur, et le bulbe réagit, d'une part, en exerçant une action inhibitrice sur les centres nerveux qui tiennent sous leur dépendance le tonus vasculaire, et ainsi se produit une vaso-dilatation ; d'autre part, en ralentissant les battements cardiaques. La conséquence de cette double action est une diminution de la pression. L'Yohimbine semblerait donc agir par l'intermédiaire de cette voie nerveuse, puisque, sous son influence, en même temps que les contractions cardiaques augmentent, la pression diminue. Des expériences supplémentaires seraient à entreprendre pour voir si l'action de l'Yohimbine sur le cœur et la pression se fait, soit par l'intermédiaire du système nerveux extracardiaque, soit par l'intermédiaire du système nerveux central.

Il serait intéressant de prendre également des tracés électro-cardiographiques des animaux en expérience après injection intra-veineuse d'Yohimbine, afin d'étudier l'action de cet alcaloïde sur les différentes propriétés du myocarde. Quoi qu'il en soit, il résulte de nos expériences que ce médicament, à doses faibles thérapeutiques, exerce une action sur la contractilité et le tonus cardiaque.

#### **RAPPROCHEMENT AVEC LA STROPHANTINE ET L'OUABAÏNE**

Il est intéressant, avant de conclure, de faire un rapprochement entre les propriétés de la strophantine et de l'ouabaïne et celles de l'Yohimbine.

L'Yohimbine se rapproche de la strophantine :

comme elle, elle agit sur le cœur et les vaso-moteurs et présente une grande variabilité dans les effets obtenus ; comme elle aussi, elle produit une action anesthésiante sur les muqueuses, en particulier la conjonctive.

Comme l'ouabaïne, elle amène, à doses faibles, un ralentissement des pulsations, mais elle semble différer de ces deux alcaloïdes en ne produisant qu'un très léger renforcement de la systole et en créant, à doses fortes, un abaissement considérable de la pression.

#### CONSEQUENCES THÉRAPEUTIQUES ET MÉDICO-LÉGALES

Par suite de son action sur la contractilité et le tonus cardiaque, il serait peut-être permis d'essayer l'Yohimbine en clinique, dans certaines lésions cardiaques, au même titre que la strophantine et l'ouabaïne qui, à doses faibles, agissent également sur le tonus et la contractilité cardiaques, en amenant un renforcement de la systole et un ralentissement des pulsations. L'Yohimbine pourrait peut-être rendre des services comme succédané de ces médicaments cardiaques.

D'autre part, d'après ce que nous avons dit de l'action des fortes doses sur le cœur et la pression, et d'après les observations que nous avons relatées, on comprend que l'Yohimbine puisse produire des troubles cardiaques pénibles et capables, parfois, d'amener la mort, à plus forte raison lorsqu'il existe une affection cardiaque antérieure. Ne pourrait-on pas voir là la cause de certaines morts rapides chez des gens souvent âgés et malades qui ont absorbé des doses plus ou moins fortes d'Yohimbine pour éveiller leurs sens endormis ?



## CONCLUSIONS

---

I. — Le chlorhydrate d'Yohimbine est surtout connu et employé comme aphrodisiaque. Certains auteurs vont même jusqu'à lui reconnaître une action spécifique dans le traitement de l'impuissance. Nos expériences faites à ce sujet, sur l'homme, sur les animaux (le chien, notamment), nous ont donné des résultats négatifs.

II. — Par contre, le chlorhydrate d'Yohimbine possède une action manifeste sur le cœur et la pression sanguine :

a) Chez la grenouille, l'injection sous-cutanée ou l'insillation de quelques gouttes d'une solution au 1/10<sup>e</sup> produit un ralentissement presque immédiat des contractions cardiaques, une dissociation auriculo-ventriculaire, enfin un blocage progressif et total du ventricule. Les oreillettes continuent à battre pendant un temps très long.

b) Chez le lapin, l'action est variable suivant les doses :

1° Les dosés faibles (1/2-2 milligrammes) amènent, en général, le ralentissement du cœur, d'une durée variant avec la dose injectée et quelquefois précédée d'une phase de tachycardie. La pression sanguine est légèrement augmentée. Les mouvements respiratoires sont accélérés.

2° Les doses fortes (0,01-0,02 centigr.) amènent de la tachycardie avec dyspnée, chute de la pression et mort en diastole, si la dose est trop forte. On note une hyperexcitabilité manifeste.

c) Chez le chien, l'injection sous-cutanée et l'ingestion d'Yohimbine produisent une tachycardie et une dyspnée considérables. De fortes doses amènent de la diarrhée.

III. — L'Yohimbine, à doses thérapeutiques, semble agir sur la contractilité et le tonus cardiaque. Elle serait donc indiquée, en thérapeutique, pour relever le tonus et ralentir le cœur dans certaines lésions cardiaques, au même titre que l'ouabaïne et la strophantine.

A doses fortes, l'Yohimbine amène chez l'homme des palpitations et de la céphalée. Son action pourrait peut-être expliquer certains cas de morts suspectes.

Vu :

*Le Président de la Thèse,*

A. PIC.

Vu :

Le Doyen :

JEAN LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 23 juin 1921.

Pour le Recteur et par délégation :

*Le Vice-Président du Conseil de l'Université,*

L. JOSSERAND.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- AMAT. — L'Yohimbine; son efficacité dans l'impuissance, in *Bulletin général de thérapeutique*, 23 mai 1902, p. 725 sq. q.
- CAMUS. — Médications des syndromes génitaux et urinaires d'origine nerveuse ou psychique, in *Bibliothèque de thérapeutique*, Gilbert et Carnot, p. 434 sq. q.
- CROLAS et MOREAU. — Précis de pharmacie chimique, A. Maloine, éditeur, 4<sup>e</sup> édition, 1920.
- FRITSCH. — *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1911, p. 1266, n<sup>o</sup> 15.
- MERCK. — *Annales* (XXV<sup>e</sup> année), p. 495 sq. q.
- POLTARTZER. — Etude expérimentale et clinique sur l'action de l'Yohimbine, in *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1902, p. 1134 sq. q.
- TAIT. — The action of Yohimbine on the heart, with special reference to toxic heart block, in *Quarterly Journal of experimental physiology*, III, 185-207, 1910.
- Revue thérapeutique des alcaloïdes*, août 1917.
-





